

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

688

Année 1955

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VIENNEY Jean

né le 27 Février 1928

à PARIS

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1955

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES DUES A CANDIDA ALBICANS

CHEZ L'ENFANT PAR UN ANTIBIOTIQUE ANTIFONGIQUE RECENT

LA MYCOSTATINE

Président : Monsieur le Professeur DE GENNES

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

V I E N N E Y Jean

né le 27 Février 1928

à PARIS

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1955

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES DUES A CANDIDA ALBICANS

CHEZ L'ENFANT PAR UN ANTIBIOTIQUE ANTIFONGIQUE RECENT

LA MYCOSTATINE

Président: Monsieur le Professeur DE GENNES



DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. Baudouin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A)
Bactériologie.....	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R)
Carcinologie.....	OBERLING (C)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel Dieu..... BROCC (P)
Cliniques chirurgicales.....	(Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F)
	(Salpêtrière..... MONDOR (H)
	(Cochin..... QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopé- dique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET (P)

Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu.....	BENARD (H)
(Bichat.....	LAROCHE (G)
Cliniques médicales.....	COCHIN.....
(Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN BESANÇON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (R)
(Tarnier)	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales.....	BAUDELLOCQUE.....
(Baudelocque.....	LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....	RICHTET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....	COSTE (F)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....	FEY (B)
Embryologie.....	GIROUD (A)
Génétique.....	LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MOUQUIN (M)
Histologie.....	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (C)
Médecine du travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX (G)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (Chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (J)
Pédiatrie Sociale.....	MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD (R)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre person- nel).....	DOGNON (A)
Physiologie.....	BINET (L)
Physique médicale.....	STROHL (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....	TURPIN (R)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

III.

III.

Anatomie.....(DEBEYRE (J)
(DELMAS (A) Pr.
s. ch.
(N...
(GAUTHIER-VILLARS
Anatomie patholo- (Melle P. Pr.s.ch.
gique.....(BUSSEY (F)
(GOUYGOU (C)
(FASQUELLE (R)
Bactériologie.....(NEVOT (A)
Biologie médicale.....BOURLIERE (F)
(ETTORI (J) Pr.s.ch.
Chimie médicale....(JAYLE (M.F)Pr.s.ch.
(SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie.....DUPERRAT (F)
(BULLARD (H)Pr.s.ch.
Histologie.....(COUJARD (R)
(N...
Hydrologie.....DEBRAY (C)
(BOYER (J)
Hygiène.....(DEPARIS (M)
Médecine légale et (DEROBERTE (L)
du travail.....(GAULTIER (M)
(HADENGUE (A)
Neurochirurgie.....DAVID (M)
Neurologie.....SEZE (S.de)
(GRASSET (J)
(LEPAGE (F)
(MAYER (M)
Obstétrique.....(MERGER (R)
(MORIN (P)
(RAVINA (J)
(VARANGOT (J)
(OFFRET (G)
Ophtalmologie.....(DESVIGNES (P)
Orthopédie.....JUDET (R)
(HALPHEN (E)Pr.s.c.
Oto-rhino-laryn- (AUBRY (M)
gologie.....(MADURO (R)
(BRUMPT (L)
Parasitologie.....(CHABAUD (A)
(ABOULKER (P)
Pathologie chirur- (BAUFIANN (J)
gicale.....(GOSSET (J)

(HUGUIER (J)
(LAURENCE (G)
(LEGER (L)
(LORTAT-JACOB (J)
(OLIVIER (Cl.)
Pathologie chirurgicale...(PADOVANI (P)
(POILLEUX (M)
(ROUX (M)
(RUDLER (J-C)
(VERNE (J.M)
Pathologie expérimentale.....N....
(BERNARD (J)
(BOUDIN (G)
(STAIGNE (P)
(CONTE (M)
(DECOURT (J)
(DOMART (A)
(DREYFUS (Gilbert)
(FAUVERT (R)
Pathologie médicale.....(HAMBURGER (J)
(KOURILSKY (R)
(LAMOTTE (M)
(LAROCHÉ (C)
(MILLIEZ (P)
(PEQUIGNOT (H)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (St.)
(TURIAF (J)
(JOSEPH (R)
Pédiatrie.....(LAPLANE (R)
(N...
(LEVY (Mle J)Pr.s.c.
Pharmacologie.....(CHEYMOL (J.H) Pr.
s.ch.
(BARGETON (D)Pr.s.
Physiologie.....ch.
(PARROT (J.L)
(DJOURNO (A)Pr.s.c.
Physique médicale.....(GOUGEROT (L)
Pneumo-Phtisiologie.....KREIS (B)
Psychiatrie.....BARUK (H)
Psychiatrie infantile.....MICHAX (L)
(CERNEA (P)
Stomatologie.....(CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique.....PERRAULT
chargé de l'enseignement
Urologie.....KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

III. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

III.

III.

	(AMELINE (A)	Clinique médicale....	(HAGUENAU (M) Pr.sch.
Clinique chirurgicale.	(PATEL (J)		(MARCHAL (G)
	(SICARD (A)		(SOULIE (E)
	(BROUET (G)	Clinique obstétricale.....	ECALLE (G)
Clinique médicale.....	(CACHERA (R)	Clinique ophtalmologique....	RENARD (G)
		Clinique urologique.....	COUVELAIRE (R)

III.

Secrétaire général de la Faculté..... MOREL (J)
Secrétaire..... Melle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction..... Docteur HAHN (A)
Conservateur..... Melle GOICHON

Bibliothécaires..... (Melles DUMAITRE (P), LE NOIR (G)
(METIN (F), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

qui nous fait l'honneur
de présider notre thèse.

I N T R O D U C T I O N

Les manifestations pathologiques dues aux levures, et plus particulièrement à *Candida albicans*, bien connues en France depuis les descriptions qu'en a donné Parrot en 1877 dans son ouvrage sur l'athrepsie (1) ont semblé ces dernières années présenter une augmentation marquée de fréquence et de gravité. Il ne semble pas douteux que cette recrudescence soit due, au moins en partie, à l'usage de plus en plus répandu des antibiotiques et plus particulièrement des antibiotiques à large spectre comme l'auréomycine, la terramycine et le chloramphénicol.

Jusqu'à ces derniers temps la thérapeutique ne disposait, pour lutter contre le développement des levures que de moyens qui, pour avoir une certaine efficacité, ne permettaient pas dans un nombre appréciable de cas, une guérison rapide et totale. On utilisait ainsi, avec des résultats variables des traitements locaux: alcalins, colorants, tyrothricine, amines quaternaires ou, par voie générale, le violet de gentiane I.V., l'acide undécylénique, les antihistaminiques, les dérivés de l'acide p-hydroxybenzoïque ou les complexes vitaminiques du groupe B. Dans un nombre plus réduit, mais encore important de cas, la thérapeutique s'avérait incapable d'enrayer une évolution vers l'aggravation des manifestations de moniliase. Enfin, des médicaments puissamment actifs tels la tyrothricine, la gliotoxine et sans doute la candididine se révélaient trop toxiques pour pouvoir être utilisés par voie générale.

L'apparition d'un nouvel antibiotique antifongique, la Mycostatine, mis en évidence en 1950 par Hazen et Brown à partir de souches de *Streptomyces noursei*, et dont les premières études de laboratoire et applications cliniques en France ont été faites très récemment, semble combler cette insuffisance au moment même où elle se faisait plus inquiétante.

Il nous a paru utile, à propos de trois observations d'enfants atteints de moniliase et traités par la Mycostatine dans le service du Professeur Jean BERNARD de dégager les modalités d'application de cet antibiotique et les résultats que l'on peut en attendre au cours des différentes manifestations pathologiques dues à *Candida albicans*, en excluant toutefois de cette étude les aspects purement dermatologiques de cette pathologie.

ACTION EXPERIMENTALE DE LA MYCOSTATINE

C'est en 1950 qu'a été isolé à partir d'une souche de *Streptomyces noursei*, par Hazen et Brown (2) un antibiotique nouveau à action fongicide, que ces auteurs nommèrent Nystatine en l'honneur du laboratoire dans lequel ils travaillaient (New-York State Department of Health).

La Nystatine, Mycostatine en France, se présente comme une poudre jaune claire, peu soluble dans l'eau, 1 % environ, plus soluble dans l'alcool éthylique et méthylique. L'unité de Mycostatine est définie par la plus petite quantité de ce corps nécessaire pour inhiber complètement la croissance d'une souche test de *Saccharomyces cerevisiae* dans 1 cm³ de bouillon. L'unité correspond approximativement à un gamma.

ACTIONS BIOLOGIQUES DE LA MYCOSTATINE

Les effets de la Mycostatine sur les levures et plus particulièrement sur *Candida albicans* ont été surtout étudiés en pathologie expérimentale par Hazen et Brown (1) Sternberg et coll. (4) et E. Drouhet (3) en France de qui nous adopterons ici les conclusions.

In Vitro

La Mycostatine se comporte comme un fongistatique et un fongicide.

Au point de vue fongistatique E. Drouhet constate que la croissance de *Candida albicans* s. MIC dans un milieu liquide est complètement inhibée par 3,12 gammas de Mycostatine au cm³. Cette action fongistatique persiste pendant 48 h. et la croissance du germe reprend ultérieurement. Le *Geotrichum* s. MAR et s. LAC est inhibé dans les mêmes conditions par 6,25 gammas. L'addition d'antibiotiques antibactériens aux milieux de culture n'a pas modifié l'action de la Mycostatine. En milieu gélosé la sensibilité à la Mycostatine est deux à trois fois plus réduite. Notons que la méthode des disques, utilisée pour étudier la sensibilité aux antibiotiques d'un germe donné, est applicable avec la Mycostatine.

L'action fongicide a été mise en évidence en évaluant, avant et après l'action de la Mycostatine, le nombre de cellules vivantes de *Candida albicans* s. MIC en suspension dans de l'eau physiologique. Après 5 heures de contact avec 1000 gammas de Mycostatine par cm³ toutes les levures sont tuées. 100 gammas cm³

dans le même temps font tomber le nombre de cellules vivantes de 3.000.000.000 à 146.000. Après 20 heures de contact toutes les cellules sont tuées.

ACTION ANTIBACTERIENNE

L'action antibactérienne de la Mycostatine semble à peu près nulle. Seul peut-être le bacille tuberculeux y serait légèrement sensible.

In Vivo

E. Drouhet étudie l'action protectrice de la Mycostatine vis-à-vis des infections expérimentales à *Candida albicans* chez le lapin du fait de la grande sensibilité de cet animal aux moniliases. Cet auteur étudie plusieurs lots de lapins placés dans les mêmes conditions d'expérience. L'inoculation a été faite par voie intraveineuse et par voie digestive plus proche des conditions réalisées chez l'homme.

Par voie intraveineuse, inoculation d'une suspension de levures contenant 250.000.000 éléments au cm³ - 2 cm³ au total. Sur ces lapins inoculés de façon identique on pratique des traitements variables.

- Les lapins non traités sont tous morts en cinq à sept jours.

- 1 lot de lapins fut traité par 10 mg de Mycostatine I.V. deux heures avant et deux heures après l'inoculation expérimentale et les trois jours suivants deux fois 10 mg; deux lapins sur huit ont survécu plus de trois semaines.

- Dans un autre lot 3 lapins sur huit survécurent plus d'un mois après avoir reçu 1 h avant l'inoculation 10 mg I.V. et 10 mg S.C. renouvelés par les mêmes voies 4 heures après l'inoculation soit un total de 40 mg par jour répété les 3 jours suivants. Les mêmes résultats ont été observés chez des lapins ayant reçu la même dose totale exclusivement par voie sous-cutanée. Certains des lapins survivants présentaient un léger torticollis témoin d'une cicatrice de foyer cérébral.

Par voie digestive, l'inoculation a été faite en déposant dans l'estomac des animaux d'expérience, à l'aide d'une sonde, 5 cm³ d'une suspension contenant 5.000.000 de levures au cm³. Cette opération est répétée 4 jours de suite. Le traitement par la Mycostatine débute lors de la quatrième inoculation. L'administration de 50 mg/Kg de Mycostatine par voie digestive amène par rapport aux animaux témoins une réduction très importante du nombre de levures contenues dans les matières fécales des animaux inoculés: de quelques millions à quelques unités.

TOXICITE

Aucun signe de toxicité n'a été observé pendant les expériences relatées ci-dessus. Il semble que la dose toxique ne soit en aucun cas atteinte au cours de l'usage thérapeutique. Hazen au cours d'expériences sur la souris (2) a pu fixer la dose toxique chez cet animal aux environs de 4 grs par kg de poids par voie buccale. E. Drouhet, chez le lapin, a pu utiliser une dose de 0,025 gr par kg en intraveineuse sans provoquer de réaction toxique et sans signe d'irritation locale.

L'action antibiotique à l'égard des Candida et l'innocuité absolue aux doses thérapeutiques de la Mycostatine sont donc indéniables in vitro et in vivo chez l'animal. Cette action s'exerce par voie parentérale et par voie digestive et aboutit à une diminution de la mortalité des animaux inoculés ainsi qu'à une stérilisation presque complète de la flore mycologique intestinale au cours de l'infection expérimentale. Ces résultats encourageants ont autorisé l'essai de la Mycostatine en thérapeutique humaine. C'est cette utilisation que nous allons aborder maintenant.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les différents cas d'infection dus à *Candida albicans* que nous étudierons ici ont été observés dans le service du Professeur Jean BERNARD. Il s'agit de trois enfants atteints de leucose aiguë depuis un temps variable, traités pour cette maladie et ayant au cours de l'évolution présenté des manifestations de Moniliase traitées par la Mycostatine.

Cas 1

L'enfant SCH. âgé de 4 ans, du sexe masculin, est traité depuis 3 mois pour leucose aiguë par γ -globulines, cortisone et 6-mercaptopurine quand apparaissent des ulcérations blanchâtres des deux commissures labiales, un érythème bucco-lingual et des points blancs sur la voûte du palais. Les examens de laboratoire montrent la présence de levures dans la gorge et les selles que l'on identifia comme étant du *Candida albicans* qui se montre, in vitro, sensible à 6,25 gammas de Mycostatine.

Le traitement institué au quatrième jour de l'évolution du muguet comprend au début 0,2 gramme de Mycostatine en applications locales pendant trois jours. L'amélioration des signes cliniques de stomatite est rapide; cependant la persistance de levures dans la cavité buccale et les selles fait instituer un traitement par voie générale comprenant 0,3 gramme de Mycostatine par jour par voie buccale pendant quatre jours. La guérison est obtenue dès le quatrième jour. On ne trouve plus de *Candida* dans les selles à cette date.

Cas 2

ACQ. Fillette âgée de 10 ans, atteinte de leucose aiguë depuis six mois quand est apparu le muguet sous forme d'une stomatite banale avec lésions buccales très étendues. La leucose était traitée par l'aminoptérine, la cortisone et au point de vue antibiotique par l'auréomycine et la terramycine. Elle avait reçu antérieurement un traitement par la 6-mercaptopurine.

Dès l'apparition des signes cliniques de moniliase, les examens de laboratoire mettent en évidence des levures: *Candida albicans* et *Geotrichum* dans la gorge et les selles, *Candida albicans* dans les urines, témoin d'une généralisation par voie sanguine. Aucun germe n'a cependant été retrouvé dans le sang.

Le traitement par la Mycostatine fut institué au quatrième jour des manifestations mycosiques à la dose de 0,5 gr par jour, pendant deux jours par voie buccale. Une amélioration rapide des lésions buccales fut obtenue, cependant les examens de laboratoires ne purent confirmer ce succès à cause de l'exitus de l'enfant du fait de l'hémopathie en cours.

Cas 3

AKA. Fillette âgée de 8 ans, atteinte également de leucose aiguë depuis 5 mois et traitée par cortisone, aminoptérine, 6-mercaptopurine et terramycine.

La Moniliase se déclare en atteignant successivement la cavité buccale, la langue, les gencives, le pharynx qui sont tapissés de points blancs caractéristiques. La dysphagie et la dysphonie sont intenses. On retrouve également une vulvite.

A l'examen *Candida albicans* est retrouvé dans la gorge, les selles, les urines. L'hémoculture permet également de retrouver *Candida albicans* dans le sang. Il s'agit donc bien d'une moniliase généralisée. On ne peut mettre en évidence aucun signe de localisation autre que ceux de la cavité bucco-pharyngée et de la vulve.

Le traitement entrepris après dix jours de manifestations mycosiques utilise 0,8 gr par jour de Mycostatine par voie générale et un traitement local. Au bout de trois jours de ce traitement les signes cliniques de muguet ont totalement disparu. Les prélèvements de gorge et l'examen des selles montrent une diminution importante des levures. Les urines sont stériles. Au bout de dix jours de traitement, *Candida albicans* qui s'était montré sensible au laboratoire à 6,25 gammas de Mycostatine, a complètement disparu des prélèvements.

FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DU MUGUET - ORIGINE DU CANDIDA ALBICANS

Nous ferons tout d'abord à propos des observations précédentes quelques constatations générales sur les circonstances d'apparition du muguet et leur recrudescence actuelle, leurs manifestations cliniques, le retentissement de la moniliase sur l'état général et l'évolution de la maladie antérieure.

Facteurs favorisants

La plupart des auteurs qui ont étudié le problème pensent que le facteur essentiel du regain de fréquence actuel des mycoses est l'usage prolongé des antibiotiques antibactériens en thérapeutique humaine. L'auréomycine, la terramycine, le chloramphénicol doués d'une action étendue sur la flore intestinale sont surtout accusés. Par contre, la streptomycine et la pénicilline ne favorisent pas l'apparition de muguet. Expérimentalement, Seligman (8), Hazen, Brown et Mason (19) ont étudié chez l'animal l'accroissement de virulence de *Candida albicans* sous l'influence de l'auréomycine. Seligman chez la souris observe ainsi une augmentation considérable de la mortalité par inoculation intra-péritonéale de levures lorsqu'il y adjoint de l'auréomycine. Chez l'homme Meade, W.P. Rowe et Haslam ont, chez des sujets non atteints de moniliase, évalué le nombre de levures présentes dans la cavité buccale avant et après traitement antibiotique. Alors qu'aucun des sujets examinés ne présentait de levures au début de l'expérience 20 % en furent trouvés porteurs à la fin. Au cours d'une expérience comparable Lipnick et coll. virent le nombre de porteurs de germes passer de 7,5 % à 80 % (9). D'autres auteurs, M. Lelong (20) Sternberg et coll. (4) J.W. Wood et coll. (10) accordent également un rôle favorisant à certains antibiotiques. Une forme particulière de stomatite à muguet a été décrite qui serait en rapport avec l'emploi des antibiotiques. C'est celui de la "Langue noire" décrit par J.W. Wood et coll. (10). Dans les cas qui nous occupent, la terramycine et l'auréomycine ont été utilisées pour deux malades sur trois d'une façon prolongée avant l'apparition du muguet.

La cortisone, qu'ont également reçu nos trois malades avant l'apparition du muguet a également été accusée avec l'A.C.T.H. d'être un facteur favorisant, notamment par Scherr (14) Friedman et coll. (11) Glanzmann et Riniker (7) Mankowski et Littleton (21) et Redaelli et Piantoni (12).

Au cours des maladies du sang et particulièrement des hémopathies décompensées certains auteurs ont relevé plusieurs causes favorisantes possibles sans que leur rôle soit certain et que le

mécanisme d'action ait pu être élucidé. Ces auteurs mettent en avant suivant les cas étudiés, la neutropénie, la lymphopénie ou l'insuffisance de production des anticorps (Glauzmann) (7).

J. Bernard, en étudiant ces facteurs à propos de moniliases survenues au cours d'hémopathies décompensées (6) dans lesquelles sont compris les trois cas que nous étudions ici, ne retrouve aucune cause commune à tous les cas présentés et pense qu'il s'agit peut-être de facteurs ayant un rôle partiel dont le mécanisme d'action est encore à élucider.

Origine des germes

Candida albicans est un saprophyte des muqueuses chez l'homme. Suivant les auteurs on retrouve de 6 à 30 % de porteurs de germes sains dans la population. (Tanner, Lampert et Lampert (13) Lipnick et coll. (9). Schmoor (15) trouve une plus grande proportion de levures dans les selles que dans la cavité buccale. Ce résultat lui permet d'avancer l'hypothèse d'une réserve de germe intestinal. Parmi les autres muqueuses le vagin héberge fréquemment *Candida albicans* à l'état saprophyte, ce qui peut être une source de contamination du nouveau-né lors de l'accouchement (Hesseltine, Bortz et Plass (22). L'étude de la sensibilité cutanée à la levurine, extrait de filtrat de culture de *Candida albicans* a permis de connaître la date d'apparition de ce germe chez l'enfant. Schlafer et Flavian (17) dans une étude faite aux enfants malades à Paris observent ainsi que 20 % des enfants examinés présentent une réaction allergique positive à la levurine après la première année et 37,5 % à 15 ans.

Si la présence d'une maladie antérieure et surtout les traitements qui lui sont appliqués favorisent l'apparition du muguet chez l'enfant, le muguet lui-même par l'affaiblissement de l'état général qu'il provoque par les lésions locales qu'il détermine et qui peuvent entraîner des troubles fonctionnels importants, impossibilité de la succion chez le nourrisson, dysphonie, diarrhée retentit défavorablement sur cette maladie primitive et peut susciter une poussée évolutive rapide vers l'aggravation.

ACTION THERAPEUTIQUE DE LA MYCOSTATINE

La Mycostatine est employée actuellement

- en pommade à 5 % (50.000 unités par gramme) pour usage dermatologique.
- en poudre pour usage local et général.
- en dragées à 0,50 gr soit environ 500.000 unités, pour traitement général per os.

Le traitement local utilise la poudre de Mycostatine en suspension dans un collutoire ou dans du yoghourt. Les applications doivent être répétées à plusieurs reprises dans la journée. Ce traitement est suffisant dans les cas bénins, très localisés de stomatites à *Candida albicans*. Cependant, la diffusion fréquente du muguet de proche en proche à la surface de la muqueuse vers le tractus digestif où il atteint parfois l'estomac, vers la muqueuse respiratoire également, déjà décrite par Parrot rend bien souvent ce traitement insuffisant. Ainsi dans le cas de l'enfant SCH. que nous citons et qui présentait une stomatite qui semblait localisée, le traitement local par 0,2 gr de Mycostatine quotidien pendant 3 jours bien qu'ayant amené une guérison clinique rapide s'est révélé insuffisant pour faire disparaître le germe de la cavité buccale et des selles. La guérison complète a été obtenue en associant au traitement local 0,3 gr par jour de Mycostatine par voie buccale pendant 4 jours. Il paraît donc plus satisfaisant d'utiliser conjointement la voie locale et la voie générale d'emblée même au cours de stomatites à muguet d'aspect banal. L'usage purement local peut être indiqué toutefois dans certaines affections dermatologiques dues à *Candida albicans* (Grupper (23)) où il obtient de bons résultats. Ces affections n'entrent pas dans le cadre de notre étude.

Les abcès sous-cutanés à levures n'ont pas encore bénéficié à notre connaissance de traitement par injections locales de Mycostatine. Au cours des quelques cas qui ont été traités par la Mycostatine par voie générale, du fait de l'extension de la mycose à tout l'organisme, l'abcès n'en étant qu'une manifestation locale, ces abcès ont guéri facilement par simple incision. R. Debré (5).

Traitement par voie générale

Si l'emploi de la voie générale peut à la rigueur être discuté dans certaines formes de muguet très localisées, cet emploi est par contre formellement indiqué dans les moniliasés localisés

inaccessibles à la thérapeutique locale et dans les moniliases généralisées.

Parmi les premières nous relèverons les moniliases digestives, les moniliases pulmonaires et broncho-pulmonaires tout en remarquant avec R. Debré et coll. (5) que la constatation de levures dans les expectorations ou les selles d'un malade ne permet pas, en l'absence de signes cliniques nets, d'affirmer le diagnostic d'infection à *Candida*.

Les moniliases généralisées par passage des levures dans le sang présentent différentes formes cliniques suivant les atteintes métastatiques constatées. Parfois ces atteintes sont très larges et pratiquement diffusées à tout l'organisme, comme dans un cas rapporté par M. Lelong et coll. (16). Chez cet enfant des lésions causées par le *Candida albicans* furent retrouvées dans l'oesophage, le diaphragme, le myocarde, les reins et l'encéphale. Souvent l'atteinte d'un organe prédomine. Divers auteurs ont ainsi pu décrire des méningites et métastases cérébrales (L.W. Smith et M.E. Sano (24) J.B. Miale (25)), des endocardites à *Candida albicans* (S. Wessler et H.R. Browne (26)) et plus souvent à *Candida parakrusei* (H. Soachim et S.H. Polayes (27)), enfin des abcès métastatiques multiples sous-cutanés comme dans le cas de M. Lelong et coll. (28).

POSOLOGIE

Les doses à utiliser sont encore mal définies en raison du peu d'extension de la thérapeutique à ce jour et également parce qu'une certaine inégalité d'activité a pu être notée au début entre les lots de Mycostatine employés. Etant donné l'innocuité absolue de la Mycostatine aux doses thérapeutiques il semble que la posologie puisse être assez large. R. Debré et coll. (5) citent le cas d'un enfant de six semaines atteint au cours d'une pleurésie à staphylocoques traitée par antibiotiques d'une moniliase généralisée avec abcès sous-cutané et qui a reçu 1 gr de Mycostatine le premier jour et 0,5 gr les 3 jours suivants sans manifester de réaction toxique. Il semble que la tendance générale en thérapeutique infantile soit de considérer comme suffisante une dose allant de 0,2 gr à 1 gr par jour suivant l'âge et le cas clinique. Des doses plus faibles ont été utilisées avec succès. E. Drouhet cite 3 cas observés par le Dr Rossier à l'école de puériculture de Paris (3). Il s'agit de trois prématurés pesant de 1700 gr à 2 kg traités par 0,15 gr de Mycostatine pendant 4 jours pour une stomatite à muguet. La guérison en fut rapide.

DUREE DU TRAITEMENT. EVOLUTION DE LA MALADIE

La durée du traitement varie évidemment avec les résultats observés. Elle est le plus souvent extrêmement courte. Dans un des cas que nous citons, celui de l'enfant ARQ, la guérison clinique fut obtenue en deux jours de traitement par 0,5 gr de Mycostatine par voie buccale. L'enfant AKA par contre a reçu un traitement local et général relativement important par 0,8 gr de Mycostatine pendant 10 jours du fait de la persistance de levures dans les prélèvements de gorge et les selles, malgré une guérison clinique obtenue en 3 jours lui permettant la reprise d'une alimentation normale. Il est en effet important de continuer le traitement jusqu'à disparition des germes des divers prélèvements du fait de la possibilité de récurrences, signalées par différents auteurs, parfois plusieurs semaines après la guérison de la première atteinte. Deux des enfants cités par E. Drouhet ont fait une récurrence 15 jours après l'arrêt du traitement par la Mycostatine. Dans ces cas la reprise du traitement s'impose et vient à bout rapidement de la mycose. Il est à noter que, au cours de ces premières applications thérapeutiques, il n'a pas été décelé de résistance acquise des *Candida albicans* en cause à l'action de la Mycostatine, même en cas de récurrences après traitement.

La durée du traitement paraît par contre peu influencée par la forme clinique de moniliase observée. R. Debré et coll. citent le cas de trois enfants traités par la Mycostatine pour moniliase généralisée avec passage des levures dans les urines et guéris par 4 jours de traitement par la Mycostatine à des doses allant de 1 gr à 0,5 gr par jour. Un enfant d'un an et demi atteint de muguet avec abcès fessier observé dans le service du Professeur Lelong et cité par E. Drouhet a été guéri par un traitement de 4 jours comprenant 0,8 gr par jour de Mycostatine par voie générale. Dans ce cas, avant traitement le *Candida* avait été retrouvé dans la gorge, les selles, les urines et le pus de l'abcès. Après 4 jours tous ces prélèvements étaient stériles.

Nous pouvons donc, d'après ces différents résultats, constater l'action remarquable de la Mycostatine sur l'évolution des moniliasés qui entraîne en quelques jours une amélioration rapide des signes cliniques, état général, signes fonctionnels et la disparition complète dans la plupart des cas de *Candida albicans* dans les prélèvements étudiés au laboratoire.

C O N C L U S I O N S

La thérapeutique des moniliases s'est enrichie récemment d'un nouvel antibiotique antifongique la Mycostatine qui a été étudiée dans les laboratoires américains et en France, et dont les premières applications en clinique humaine viennent d'être mises en oeuvre. En nous appuyant sur ces travaux et sur trois cas de moniliase dus à *Candida albicans* observés dans le service du Professeur Jean Bernard, nous avons pu dégager les notions suivantes concernant l'action antibiotique et l'usage thérapeutique de ce médicament.

La Mycostatine se montre puissamment active in vitro et in vivo au laboratoire sur les souches de *Candida albicans* ainsi que sur de nombreuses souches de champignons levuriformes. Cette action est fongistatique et fongicide. La Mycostatine n'a par contre pas d'action antibactérienne.

La tolérance de l'animal à la Mycostatine est très grande, tant par voie digestive que par voie parentérale et les doses thérapeutiques se trouvent très au-dessous des doses toxiques.

En clinique humaine les résultats observés montrent une efficacité remarquable de la Mycostatine à l'égard des infections à *Candida* tant localisées que généralisées, tant à l'égard des signes cliniques que des résultats des examens de laboratoire. La thérapeutique utilise avec le maximum de chances de succès la voie locale associée à la voie digestive. Les doses utilisées et qui ont donné satisfaction sont de 0,2 g à 1 g et plus par jour suivant l'âge et la forme clinique de la maladie. Aucun auteur n'a signalé pour ces doses de signes de toxicité, d'intolérance ou d'irritation locale.

La durée de traitement, en général de quelques jours, dépend des résultats cliniques et plus encore des examens de laboratoire. La disparition complète des *Candida albicans* des prélèvements

étant la meilleure prévention contre une récurrence ultérieure possible bien qu'exceptionnelle dans les cas étudiés à ce jour.

Enfin il n'a pas été décelé jusqu'à présent, sur les souches de *Candida* étudiées, de résistance acquise à l'action de la Mycostatine, même lorsqu'il s'est produit une récurrence après traitement.

Vu :
Le Doyen
L. BINET

Vu :
Le Président de Thèse
DE GENNES

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1.- J. PARROT

Clinique des nouveau-nés. L'athrepsie. Paris 1877

2.- E.L. HAZEN et R. BROWN

Fungicidin an antibiotic produced by a soil actinomycete.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1951, 76. 93

3.- E. DROUHET

Action de la Nystatine (fungicidine) in vitro et in vivo sur *Candida albicans* et autres champignons levuriformes.

Ann. Institut Pasteur Mars 1955

4.- STERBERG, J.E. TORBET, V.D. NEWCOMAR, H.G. HUDDLESON, E.I. WRIGHT et R.O. EGEBERG.

Antifungal effects of Nystatin on fecal flora in animals and men.

Antibiotic Annual 1953. 54

Medical Encyclop. Inc. p. 109

5.- R. DEBRE, P. FOZZICONACCI, E. DROUHET, V. DROUHET et A. HOPPELER

Les infections à *Candida* chez le nourrisson.

Annales Paediatrici Bâle (sous presse)

6.- J. BERNARD, G. MATHE et E. DROUHET

Société d'Hématologie, 18 Novembre 1954

7.- E. GLANZMANN et P. RINIKER

Essentielle lymphoceptophtise.

Ann. Paediatrici Bâle 1950 175. 1

- 8.- E. SELIGMANN
 Virulence enhancing of aureomycin on *Candida albicans*.
 Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1952 79. 481
- 9.- M.J. LIPNICK, A.M. KLIGMAN et R. STRAUSS
 J. Invest. Dermat. 1952. 18. 247
- 10.- J.W. WOOD, MINVING et C.N. PATTERSON
 Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics.
 J.A.M.A. 1951. 145. 207
- 11.- J. FRIEDMAN, F.J. ROTH, A.A. WERDER et J.T. SYVERTON
 Fulminant experimental blastomycosis produced by employment of Roentgen radiations and Cortisone.
 Federation Proc. 1952. 11. 415
- 12.- REDAELLI et PIANTONI
 Infections expérimentales par les champignons avirulents et traitement par la cortisone
 VIIIe Congrès Int. Botanique Paris 1954
- 13.- TANNER, E.N. LAMPERT et M. LAMPERT
 On the presence of yeast-like fungi in normal throats.
- 14.- SCHERR G.H.
 The effect of Cortisone on the course of systemic moniliasis in mice. I. II.
 Mycopathologia 1953. 6
- 15.- T.G. SCHMOOR
 The occurrence of moniliasis in normal stools.
 Amer. J. Trop. Med. 1939 19. 163

- 16.- M. LELONG, F. ALISON, LE TAN YING, DAO VAN TY, G. DESMONTS et J. CABANES

Le muguet généralisé (Septicémie à *Candida albicans*).

Ann. Med. 1953, 54. 5

- 17.- J. SCHAFER et N. FLAVIAN

Etude de l'allergie cutanée à *Candida* (*Monilia*) *albicans* chez les enfants.

Sem. des Hôpitaux, 1954, 30. 1557

- 18.- BEDFORD F.D.

Black tongue and oral penicillin.

Brit. Med. J. 1946, 2. 63

- 19.- R. BROWN, E.L. HAZEN et A. MASON

Effects of fungicidin (nystatin) in mice infected with lethal mixtures of aureomycin and *Candida albicans*

Science 1953, 117. 609

- 20.- M. LELONG

Société de Pédiatrie. Séance du 2 Juin 1954 (Discussion).

- 21.- Z.T. MANKOWSKI et LITTLETON

Action of cortisone and A.C.T.H. on experimental fungus infections.

Antibiotics and chemotherapy 1954 4. 253

- 22.- H.C. HESSELTINE, I.C. BORTZ, E.D. PLASS

Pathogenicity of the monilia (*Castellani*) vaginitis and oral thrush.

Amer. J. Obstet. Gynecol. 1934 27 112

- 23.- GRUPPER

Traitement de quelques dermatoses à levures (moniliase à type pyodermite végétante, intertrigo, onyxis et périonyxis) par un nouvel antifongique: Mycostatine ou Nystatine.

Bull. Soc. Franç. Dermat. 1954, n° 5

24.- L.W. SMITH, M.E. SANO

Moniliasis with meningeal involvement.

J. Infect. Dis. 1933, 53. 187

25.- J.B. MIALE

Candida albicans infection confused with tuberculosis

Arch. Path. 1943 35. 427

26.- S. WESSLER et H.R. BROWNE

Candida albicans infection with blood stream invasion; report of a case with a strain clinically resistant to sulfonamide drugs and to penicillin in vitro.

Arch. Int. Med. 1945, 22. 886

27.- H. JOACHIM et S.H. POLAYES

Subacute endocarditis and systemic mycosis (Monilia).

J. Amer. Med. Assoc. 1940 115. 205

28.- M. LAMY, M. AUSSANAIRE, M.L. JAMMAT et M.K. CARAMANIAN

Un cas de mycose sous cutanée à Candida albicans.

Arch. Fr. de Pédiatrie 1953 10. 71
